

⑬ 日本国特許庁 (JP)
⑭ 公表特許公報 (A)

⑮ 特許出願公表
昭57—500432

⑯ Int. Cl.
A 61 K 31/60

識別記号

庁内整理番号
6675—4C

⑰ 公表 昭和57年(1982)3月11日

部門(区分) 3(2)
審査請求 未請求

(全 11 頁)

⑱ 経口投与による潰瘍性大腸炎及びクローン病治療のための薬剤組成物及び方法

⑲ 特 願 昭56—501113
⑳ 出 願 昭56(1981)3月20日
㉑ 翻訳文提出日 昭56(1981)11月20日
㉒ 国際出願 PCT/DK81/00027
㉓ 国際公開番号 WO 81/02671
㉔ 国際公開日 昭56(1981)10月1日
㉕ 優先権主張 ⑳1980年3月20日㉖デンマーク(DK)

㉗ 1202/80
㉘ 発 明 者 ハルスコブ・ソレン
デンマーク国デー・ケー—3200ヘルシン
ゲ・グランパンゲット3
㉙ 出 願 人 ファーマセウティスク・ラボラトリウム
・フエリング・エー/エス
デンマーク国デー・ケー—2720バンロセ
・インデルトフテン5
㉚ 代 理 人 弁理士 鈴江武彦 外2名
㉛ 指 定 国 DE, DK, GB, JP, NL, US

29
特許(内容に変更なし)
請求の範囲

1. 必須の活性成分として効果量の5-アミノサリチル酸又は薬剤として許容できるその塩若しくはエステルを、薬剤として許容できる担体に混合した状態で含む、経口投与による潰瘍性大腸炎及びクローン病の治療に有用な薬剤組成物。
2. 前記塩は有機酸又は無機酸の付加塩である請求の範囲第1項記載の組成物。
3. 前記酸付加塩は塩酸塩である請求の範囲第2項記載の組成物。
4. 前記塩は5-アミノサリチル酸アルカリ金属又は5-アミノサリチル酸アルカリ土類金属である請求の範囲第1項記載の組成物。
5. 前記エステルは、直鎖状又は分枝状C₁-C₁₀アルキルエステル、直鎖状又は分枝状C₂-C₁₀アルケニルエステル、C₃-C₆シクロアルキルエステル、アリールエステル、アルキルエステル、及び脂環式エステルから成る群より選ばれた請求の範囲第1項記載の組成物。
6. 放出持続剤の形態である請求の範囲第1項記載の組成物。
7. 必須の活性成分として効果量の5-アミノサリチル酸又は薬剤として許容できるその塩若しくはエステルを、経口投与可能な薬剤担体に混合した状態で含む、かつ前記活性成分は、薬剤が経口投与されて小腸に到達してから徐々に該活性成分を放出する、薬剤として許容できるコーティング材によってコートされた粒子の形態である請求の範囲第6項記載の組成物。

30

8. 前記コーティング材はエタセルロースである請求の範囲第7項記載の組成物。
9. a) 5-アミノサリチル酸又は薬剤として許容できるその塩若しくはエステルと、有機溶媒、好ましくはイソプロパノール中にポリビニルピロリドンを含む溶液約10重量多(5-アミノサリチル酸に基づく固形分含量)とから、溶媒を蒸発させて粒径が約0.7ないし1mmの第1の粒状体を製造する工程と、
b) 小腸に到達してから徐々に活性成分を放出する、薬剤として許容できるコーティング材を、有機溶媒、好ましくはアセトン中に含むコーティング組成物を前記粒状体に施し、溶媒を蒸発させて、コートされた粒状体を提供する工程と、
c) 任意的に、5-ASA粉末体と実質的に同じ密度を有する薬剤担体と、約10重量多のポリビニルピロリドン有機溶液とから、第1の粒状体とほぼ同じ粒径を有する第2の粒状体を製造する工程と、
d) 第1の粒状体を、固形分含量に対し約5重量多の潤滑剤、及び任意的に、所望の粒径及び鋭利の活性成分含量に応じた量の第2の粒状体又は従来の

医薬製剤担体と混合する工程と、

e) 得られた混合物からそれ自体既知の方法で製剤を形成する工程を含む、潰瘍性大腸炎又はクローン病の治療に有用な放出持続製剤の製造方法。

10. コーティング材はセルロース誘導体、好ましくはエチルセルロースである請求の範囲第9項記載の方法。

明 細 書

経口投与による潰瘍性大腸炎及びクローン病治療のための薬剤組成物及び方法

この発明は、現在「炎症性腸病」(IBD)と呼ばれている潰瘍性大腸炎及びクローン病の治療に有用な薬剤組成物に関する。この発明はまた、IBDの治療方法に関する。

潰瘍性大腸炎は、病因が不明な、結腸の慢性炎症疾病である。この疾病の急性の段階では、感染性の病気に似るが、未だ病因となる微生物は確認されていない。この病気は結腸の粘膜に炎症を生ぜしめ、ひどい場合にはこの炎症が粘膜下組織にまで達する。通常、結腸だけでなく直腸も炎症を起こすが、回腸はめったに起こさない。潰瘍の形成及びその範囲は、発展段階にある疾病の程度に依存するが、これらはしばしば肉眼で検出することが可能である(8字鏡及び結腸鏡)。この疾病についての徹底した議論並びに種々の外科的及び薬治法の参考文献が「潰瘍性大腸炎」、グッドマンとスパーバード、ウィリー、ニューヨーク、1978に示されている。

この疾病と関連する疾病に、傾斜的肺炎又は大腸内芽腫症として知られるクローン病がある。この病気もグッドマンとスパーバードによって議論されており、

非常にしばしば小腸、特に回腸に位置するが、空腸、及び直腸を含むあらゆる部位の大腸に影響を与えることもある。後者の場合には、潰瘍性大腸炎とクローン病とを識別することが、診断上の重大な問題となる。一般的に、クローン病は、その炎症反応が粘膜よりも深い層にまで達し、また、上皮に与える影響はより小さいという点で潰瘍性大腸炎とは異なる。

これら2つの病気に關するこの分野の現状についての徹底した再調査がジェイ・ビー・カーズナーによって、JAMA, 1980年2月8日, vol. 243, 466に掲載されている。

これら2つの疾病はともに特に先進国で増加しつつあり、米国だけでもIBDの患者数は500,000人以上であると見積もられており、しかもこの数字はふえ続けている(グッドマンとスパーバード)。従って、IBDの治療は現代医学における最も重要な課題の1つになっている。

以下、これらの疾病に対する薬剤治療について詳細に説明する。その前に次のことを簡単に述べておかなければならない。すなわち、薬剤治療に失敗すれば、外科的手術を余儀なくされ、しかも、潰瘍性大腸炎の通常の外科的手術では、直腸及び結腸を完全に切除してしまい、さらに生涯に渡る回腸瘻孔術が必要になるということである。カーズナー (op.cit.) によれば、

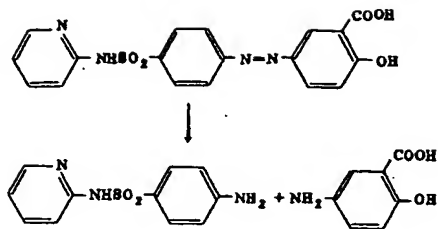
潰瘍性大腸炎の患者の15ないし20%が外科的手術を必要とし、クローン病にあつては40ないし50%もの患者がこれを必要としているとのことである。

従って、薬剤治療の効果を高めることによって、大きな利益がもたらされることは明らかである。

潰瘍性大腸炎及びクローン病の薬剤治療に通常用いられている薬剤は、コルチコステロイド、例えばプレドニゾン、プレドニゾン及びヒドロコルチゾンである。最近提案された薬剤として、6 α -フルオロ-11 β -ヒドロキシ-3,20-ジオキサ-16 α -メチル-1,4-アプレグナジエン-21-カルボン酸ブチルエステルがある(PCT出願番号WO 80/00122参照のこと)。

ここ数年、特に潰瘍性大腸炎の治療に用いられている別の医薬として、スルファ^アザラジン(サリチルアゾスルファピリジン, SASP)がある。これはスルファピリジン(SP)と5-アミノサリチル酸(5-ASA)がアゾ結合を介して結合したものである。SASPの作用機序は不明である(アザド・カーンら、「槍状刀」("Lancet") 2, 1977, 892~895ページ)。しかし、スルファアザラジンを通常の投与経路である経口投与を行えば、これは破壊されずに結腸に達し、ここで細菌の作用によってSPと5-ASAに分解されることが示されている。このときの反応を化学式で示す

と次のようになる。



現在に至るまで、この薬剤の効果は主として潰瘍部分における局所的な作用によるものと推測されている（ペーコンとゴールドマン「胃腸学」("Gastroenterology")、64、1973、240～245ページ）。しかし、この薬理効果が、結合している物質SASPによるものなのか、あるいはその分解生成物であるBP及び5-ABAの一方又は両方によるものなのかについては研究者の意見が一致していない。困難な問題の1つとして、臨床試験材料が限られているということがあり、そのため報告された結果の統計学的信頼性そのものが論議されているのが現状である。

この分野に対し、アザド・カーンら (op.cit.) は重要な知見を与えた。すなわち、彼らはSASP、BP及び5-ABAを経直腸的にそれぞれ投与し、その結果、治療的效果を発揮するのは5-ABAであり、SP

って確認されている（「槍状刀」"Lancet" 1、1978、277ページ）。しかしながら、これに対し、フィッシャーとクロツは、クロマトグラフィージャーナル、162(1979)、237～243ページにおいて次のように述べている。すなわち、SPはなお、SASPの生物学的に活性な分解物であると考えられ、前記2つの実験は5-ASAもまた薬効を有することを示したものであり、従って血漿中に5-ASA及びその主たる代謝生成物である5-アセチルアミノサリチル酸(5-AcABA)が適当な濃度存在することがSASPの治療効果を増大させるのに何らかの役目を果たしていると。彼らはまた、SASPの活性発現の機構を推測している。

BPは結腸からよく吸収され、尿中へ排出される前に肝臓でアセチル化、グルクロニド化されることによって代謝されるが、一方、放出された遊離の5-ABAの大部分は、一部は5-ABAのまま、一部は5-AcABAとして大便中に排出され（ペーコンとゴールドマン、op.cit.、アザド・カーン、op.cit.、及びファン・ヒースら、Gut、1979、20、300～304ページ）、少量は代謝物5-AcABAの形で尿中に排出される、ということ述べておかなければならない。尿中に排出される割合は、上記の論文によれば約15ないし35%である。これらの論文のいくつ

は5-ASAが結腸に達するまでに放出されないことを確保するための担体すぎないと結論した。アザド・カーンらは、SASPの通常の投与経路である経口投与を行わずに経肛門的投与を考えた。なぜなら、健康なヒトにおける、これまでの吸収試験によって、遊離の5-ASAは小腸、特に空腸で吸収されてしまうことがわかっており、それによって結腸内での局所的な作用が妨げられるので、経口投与はこの試験にとって適当ではないからである。

これと同じ見解がウイラフバイらによって、Scand. J. Gastroent. 1980、15、715～719に示されている。彼らは誘導体N-アセチル-5-アミノサリチル酸(5-AcABA)についてかん腸試験を行ない、その結果、5-AcABAは、潰瘍性大腸炎の炎症を起こした粘膜上での効果が5-ASAに類似しているが、これらは両方とも経口薬にふさわしくないと結論している。その代わり、彼らは置換サリチレートさらに研究すべきであると提案している。

ジョー・ビー・カーン (op.cit.) は彼のレビューにおいて一貫して、将来の治療においてとりわけ重要なることの1つに、5-ASAをスルファピリジンよりも毒性の低い担体分子と結合させることがあると述べている。

アザド・カーンらの実験はファン・ヒースらによ

かの実験では健康人だけが調べられている。なぜなら実験の主たる目的は吸収の機構を研究することだからである。しかしながら、SPと5-ASAの吸収率の大きな違いが、今でも何人かの研究者がBPはSASPの薬効の一部を担っていると信じている理由の1つであると推測される。

上述のように、アザド・カーンは、5-ASAが経直腸的に投与されればSASPと同様に有用な治療活性を示すことを発見したが、彼は経口投与を除外しており、5-ASAは水溶性懸濁液中で相当に不安定であるため、これらの欠点を有さない新しい化合物を合成することを提案している。SASPには、吐気、発疹、貧血、関節痛、頭痛その他の副作用を引き起こすという欠点がある（グッドマンとスパーバーグ、op.cit. 参照のこと）。従って、重症の潰瘍性大腸炎の場合でも大量に投与することができず、そのためよく知られた欠点を有するコルチコステロイドとの併用を余儀なくされる。SASPのもう1つの重大な欠点は、かなりの患者（10%に達する）がサルファ剤に対してアレルギーであり、そのためSASPによる治療ができないことである。

結論的に言えば、専門家は、SASPを上回る活性を有する薬剤を提供することが望ましいということ、及びこの改良を5-ASAを出発点として達成する可能

性を認めていると言える。もっとも、5-ASAの意義については意見が分かれている。すなわち、ある者は5-ASAが不安定であり、また経口的に投与されれば結腸に達するまでに吸収されてしまうので、この化合物を使用することは不適当であると考えている。しかしながら、もし安定性の問題が解決されれば、この化合物を直腸薬として用いることが可能となる。

この発明の目的は、経口投与による潰瘍性大腸炎及びクローン病治療のための改善された薬剤組成物及び治療方法を提供することである。

この発明は、5-ASA、その塩、又はエステルを、放出持続剤の形態にすれば、これを経口投与した場合でもこれらは潰瘍性大腸炎に対して有用な治療効果を有しているため、5-ASAを遊離の態として経口投与することに対する根強い偏見を克服できるという事実に基づく。

従って、この発明は、必須の有効成分として効果量の5-ASA、又は薬剤的に許容できるその塩若しくはエステルを、薬剤的に許容できる担体中に混合物として含む、経口投与による潰瘍性大腸炎及びクローン病に対する治療に有用な薬剤組成物に關する。

5-ASAの塩として鹽付加塩、特に塩酸塩を挙げることができるが、薬剤として許容できる、無毒なあらゆる有機及び無機塩を用いることができる。

へ) $C_3 - C_8$ シクロアルキルエステル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルエステル等。

ニ) アリールエステル、例えばフェニル、トルイル、キシリル、及びナフチルエステル等。

ホ) 脂環式エステル、例えばメンチルエステル等。

ヘ) アルキルエステル、例えばベンジル、フェネチルエステル等。

一般的に、有効成分を適当に選択することは、選ばれた薬剤のタイプ、疾病の様相、特に疾病の部位と型、及び有効成分の所望の放出態様に依存する。このことは以下、「効果量」の概念とともに詳述する。

5-ASA誘導体の物理的状態及び溶解性は、この有効成分に適わしい担体組成物を選択する際に考慮に入れなければならない。

現在のところ、好ましい活性成分は遊離の態である5-アミノサリチル酸である。

これまでの5-ASAの経口投与では、吸収の機構のみが調べられた。そして、検出可能な量の5-ASA又は5-ASAが大便中に見出されないで、この化合物は本質的に小腸で完全に吸収されてしまうと結論した。これらの研究は動物(ラット)(ペパーコーン及びゴールドマン、「胃腸学」64, 1973, 240

カルボキシ基が形成する塩もまた用いることができる。例としてアルカリ金属塩(K, Na)、アルカリ土類金属塩(Ca, Mg)を挙げることができるが、この場合もまた、薬剤として許容できる、無毒なあらゆる塩を用いることができる。Na塩及びCa塩が好ましい。

公開されたデンマーク特許出願1250/77には、オルソ-、メタ-、及びパラサリチル酸のエステルが暗示されている。この文獻は、これを参照することによって、この明細書の一部を構成するものとする。前記エステルは紫外線遮断化合物としての効果を有し、それによって自身を陽焼け防止に有用なものへと変化する。開示されたメタ-(すなわち5-)アミノサリチル酸エステル及び多数の関連したエステルもまた、この発明の組成物に利用できる。

利用できるエステルの例として次のものを挙げることができる。

イ) 直鎖状又は分枝状 $C_1 - C_{18}$ アルキルエステル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、アミル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ラウリル、ミリスチル、セチル、及びステアリルエステル等。

ロ) 直鎖状又は分枝状 $C_2 - C_{18}$ アルケニルエステル、例えばビニル、アリル、ウンデセニル、オレイル、リノレニルエステル等。

〜245ページ)又は健康なボランティア(シュレーダーとキャンパベル「臨床薬理治療学」("Clin. Pharm. and Ther.") 13巻, 第4, 1972)についてののみなされたものである。SASPの薬効は、上述のように、局所的作用によるものであると信じられており(ペパーコーンら, op.cit.), 従って、経口投与によって5-ASAの薬効を発現する物質は現在のところ利用できない。

特定の理論にあてはめようとする試みはなされていないが、5-ASAはその3つの反応基-COOH、-OH、及び-NH₂が結腸の結合組織中の直鎖状タンパク質と水素結合によって結合し、それによって大腸潰瘍上に一種の「蓄積効果」をもたらすと信じられている。このことは、フィッシャーとクロックがクロマトグラフィージャーナル162(1979), 237〜243ページで述べていること、すなわち、48のSASPを経口投与した後の血漿濃度を測定することによって、5-ASAの血漿濃度が非常に低いことを示したこととよく一致している。

この発明の非常に興味深い一面として、この組成物をクローン病の治療に用いるということがある。この点に關し、SASPは、疾病が回腸に阻られているという非常によくある場合については、少なくともその有効性が認められていない。ペパーコーンとゴールド

マン, op.cit. 244 ページ; ファン・ヒースら, Gut 1979, op.cit. 300 ページ; カースナー, op.cit. 559 ページ; クロップら, ニューイングランド医学ジャーナル ("New Engl. J. of Med.") 303, 425, 1980年12月を参照した。これは、おそらく上述の事実、すなわち 8ASP は結腸に達するまでは分解されず、5-ASA を放出しないためであろう。クローン病が結腸又は直腸にまで達し、あるいはこれに限られているという、比較的稀な場合には、8ASP が有効であることがわかっている。もっとも、よく知られた副作用を伴うことはもちろんである。

回腸瘻孔設置術患者における後述の臨床試験によって示されるように、この発明の組成物の形態で投与された 5-ASA のうち 50% 以上に達するものが小腸から吸収され、そのためクローン病に効くということが十分うなづける。

経直腸の投与、例えば痔瘻かん腸などよりも経口投与の方が患者にとって快適であることは言うまでもないが、さらに、薬理効果も経口投与の方が優れている。潰瘍性大腸炎は、とりわけ重症の場合にはしばしば下痢を伴うが、ファン・ヒースら (Gut, 1979, 20, 300~304 (op.cit.)) は、8ASP 投与後の 5-ASA の結腸からの吸収は下痢の場合には極端に低下することを示した。

実施例

粒状体 I の製造

250g の 5-ASA を、イソプロパノール中に溶解された 25g のポリビニルピロリドン (1:9W/W) と共に、0.7~1mm 大の粒状にした。イソプロパノールを蒸発させ、得られた粒状体に、アセトン中に 45g のエチルセルロースが溶けた溶液 (3:97W/W) を噴霧し、アセトンを蒸発させるとそれぞれエチルセルロースでコートされた粒状体が得られた。

粒状体 II の製造

270g の微結晶セルロースと 60g の馬鈴薯でん粉を、上述のポリビニルピロリドン溶液 33g と共に、上と同じ大きさの粒状体に成形した。

得られた約 320g の粒状体 I と、3g のステアリン酸ナトリウム及び 27g のタルクから成る潤滑剤混合物と、乾燥した粒状体 II とを混合して計 650g の粒状体とし、これをプレスして直径 13.5mm、重さ 650mg、1個当りの 5-ASA 含有量 250mg の錠剤をつくった。

得られた錠剤は後述する臨床試験に用いた。回腸瘻孔設置術患者における臨床試験によって示されるように、約 50% の活性成分が小腸内で放出され、残りは結腸内で利用される。個々の患者の疾病部位に応じて放出を調節することにより、クローン病又は潰瘍性

効果的な経口投与量は疾病の程度によるが、通常、成人の場合には 0.5~1.0g を 1日に2回投与する。一般的に、最初の1日当りの投与量は、体重 1kg 当り 5-ASA、その塩又はエステル約 20mg (5-ASA に換算して) 程度が勧められる。その後の投与量は、治療の結果により調節する。特に、子供に対する投与量は、血清濃度測定によって調節すべきである。

5-ASA 及びその誘導体は、この分野においてよく知られた適当な担体、例えばラクトース、トウモロコシでん粉、馬鈴薯でん粉、並びにステアリン酸マグネシウム及びタルク等のような潤滑剤等と混合することによって、錠剤やカプセルのような通常の経口薬に製剤することができる。好ましい担体は、5-ASA とほぼ同じ密度を有する微結晶セルロースである。なぜなら、錠剤製造中における 5-ASA の沈降を防止することができ、その結果、錠剤中の 5-ASA の均一性が得られるからである。一般的に、遅放出錠剤の形態が好ましいが、腸内溶解錠剤を用いることもできる。

特に好ましい遅放出錠剤が開発され、その製造が次の非限定的な実施例に示されている。この実施例では、1個あたり 250mg の活性成分を含む 1000個の錠剤を製造した場合について述べている (すべての成分は医薬用グレードである)。

大腸炎に対する予じめ決められた薬効を有する薬剤をつくることができる。上述の製剤により、これら2つの疾病にそれぞれ有効な薬剤をつくることができると信じられている。

一般的に、放出は次の事項の1又は2以上を従えることによって調節することができる。

- イ) 粒状化した活性成分の大きさ
- ロ) コーティングの厚さ及び透過性 (膨化性)
- ハ) 活性成分の性質
- ニ) コートされた粒状体内の pH 条件

従って、クローン病は活性成分が小腸内で早く放出されることが望ましいから、粒径を例えば 0.7mm 又はそれ以下というように比較的小さくし、例えば用いるエチルセルロースの量を少なくすることによって比較的薄いコーティングを施し、あるいはより透過性の高いコーティング材を使用し、さらに、小腸内の pH 値である pH 7.5 付近でよく溶ける活性成分を選択する。潰瘍性大腸炎の場合には逆に、活性成分が結腸に達するまでに放出されないことが望ましいから、結腸内の pH 値である pH 6 でよく溶ける活性成分を選び、粒径を例えば約 1mm 又はそれ以上と大きくし、比較的厚いコーティングを施すことができる。

個々の患者の疾病の態様を考慮に入れた最も有効な錠剤組成物は、一旦動脈薬理学的関係がより明確に

確立されれば、定型的試験によって見出すことができる。

5-ASAの塩の誘導体、すなわち融付加塩、例えばアルカリ金属塩やアルカリ土類金属塩のような、カルボキシル基によって形成される塩、例えばアルキル、アルケニル、アリール、アルアルキル、シクロアルキルエステル等のエステル等の、異なる出条件下でのそれぞれの溶解度、酸度、加水分解の受けやすさは、適当な活性成分を選択するための指標となる。また、粒状体Iに、活性成分の他に所望の放出パターンに応じた適当な緩衝液を加えることによって、コートされた粒子内の適当な出条件を確立することができる。

この発明はまた、特許請求の範囲第9項に記載されているように、放出持続剤の製造方法にも関する。

上述の変化に加え、所望の放出パターンを得るために無利成分もまた変えることができる。ポリビニルピロリドンに対する好ましい有機溶媒はイソプロパノールであるが、選ばれた5-ASA誘導体の溶媒として実質的に作用しない限り、他の有機溶媒も用いることができる。

好ましいコーティング剤はエチルセルロースであるが、所望の放出パターンが確保される限り他のコーティング剤をも用いることができる。特に、数多くの他のセルロース誘導体は適用可能であると推測される。

250mgの5-ASAを含む放出持続型錠剤（ペンタサ（登録商標））。正常な胃のpH値を有する胃の内腔では、痕跡量の5-ASAのみが放出された。空腸内での通常のpHであるpH7.5の下では、5-ASAは時間に対して直線的に放出され、すべての5-ASAが放出されるためには12時間を要する。結腸内の通常のpH値であるpH6では、錠剤からの5-ASAの放出は遅える。この予期しない驚くべき放出パターンによって、5-ASAが結腸の長さ全体に渡って系統的に放出されることが原則的に確保される。

生物学的流体中の5-ASA及び5-AcASAの検出

回腸造瘻流出物、大便、尿、血液中の5-ASA及び5-AcASAの検出は、蛍光スペクトル光度測定と組み合わされた、新しく開発された高圧液体クロマトグラフィー分析に基づいて行なった。この操作の検出限界は、生物学的流体1ml中5-ASA 0.03mg未満であることがわかった。

被験者

回腸造瘻術患者

潰瘍性大腸炎のために結腸を切除したが健康な小腸を有する6人の回腸造瘻術患者を試験した。彼らの性、年齢、身長、体重、結腸切除手術からの経過時間、小腸通過時間、及びアセチレーター炭疽型（フィッシャーとクロック, op.cit.）（スルファジミジンで検

特表昭57-500432

選択された活性成分に応じて、特許請求の範囲第9項又は実施例に記載されたものとは異なる配合比率を採用することができる。特に、活性成分が必須とされる安定性を有しているのならば、粒状体II又は従来の医薬錠剤担体である粒状体IIの代替物が不費となる。

臨床試験結果

5-ASAを臨床試験する前に、動物試験を行なった。

毒性試験

ラット及びマウスを用いた急性毒性試験をPb. Nerd.の指針に従って行なった。

マウスでは500mg/kg以下の、ラットでは200mg/kg以下の5-ASAを静脈注射投与したが毒性は認められなかった。

以下に述べる臨床試験の目的は、健康なボランティアに於ける5-ASA及び5-AcASAの血漿内濃度並びに尿及び大便中への排泄パターンを調べることによって、上述の実施例に記載した放出持続型5-ASA錠剤（ペンタサ（登録商標））の生物学的利用可能性を見換えることである。

さらに、一肝の患者の回腸瘻孔流出物を調べて5-ASAの小腸のみに対する利用可能性をも調査した。

方法及び材料

5-ASA錠剤

査する）が第1表に示されている。

健康なボランティア

14人の健康人がボランティアになることに同意した。彼らは単純な虫歯切除以外には、過去に胃腸病その他の疾病の経歴がなく、また現在その徴候もない。彼らのうち7人が男で7人が女である。平均年齢及び年齢の範囲は、それぞれ女子が32.4才、29～37才、男子が32才、24～40才である。平均体重及び体重の範囲は、それぞれ女子が58.6kg、53～67kg、男子が70.9kg、60～83kgである。8人がアセチレーター速であり、6人が遅である。彼らに関するデータは第2表に示されている。

試験計画

回腸造瘻術患者

午前8時に、食事をしていない患者に2錠の放出持続5-ASA錠剤、すなわち合計500mgの5-ASAを一度に投与した。彼らはその後、普通の大腸風朝食をとり、正午に昼食、午後6時に夕食をとった。回腸造瘻流出物を1時間毎に8時間に渡って集め（第1図及び第2図）、尿を8時間に渡って集め、静脈から1時間毎に8時間に渡って採血した（第3図及び第4図）。

ボランティア

すべてのボランティアが、第1日は午前9時と午後5時に、第2日以後は午前8時、午後4時及び午前

0時に2錠ずつ、すなわち500mgずつの5-ABAを、6日間に渡って服用した。服用した時期は第5図及び第6図において矢印で示されている。

午前8時の服用は食事前に行なった。5-ABA及び5-AASAを測定するための静脈血は、第1日は1日中間隔を置いて採血し(第5図)、第2日目以後は午前7時50分(すなわち午前8時に錠剤を服用する前)に採血した(第6図)。24時間の尿及び大便サンプルを第6日に集め、5-ABA及び5-AASAを定量した。6日間の試験期間を通じて、毎日1つずつの大便サンプルを定性的に分析し、5-ABA及び5-AASAの存否を調べた。

安全性監視

すべての回腸造瘻患者及びボランティアについて、特定の徴候(吐気、嘔吐、頭痛、目まい、幻覚、幻聴、腹痛、不快感、便秘、下痢、筋収縮感、発疹)を日記につけた。血圧及び脈はく数を監視し、試験中及び試験後に、ヘモグロビン、網赤血球、血小板、白血球、鉄血因子、血清内アミン-アミノトランスフェラーゼ、血清内尿素、血清内クレアチニンを分析し、さらにアルブミン、グルコース及び花糖について尿検査を行なった。

倫理

すべての参加者に、試験の背景、目的及び操作を

特表昭57-500432

口頭又は書面で伝えた。すべての人が署名により同意を表明した。

第2表-健康なボランティアに関するデータ

番号	性別	年齢	身長(cm)	体重(kg)	アセチレーター	
					表現型	
1	男	33	185	78	速(0.30)	
2	女	34	158	54	速(0.25)	
3	男	31	178	64	速(0.76)	
4	女	29	169	57	速(0.21)	
5	男	35	182	83	速(0.24)	
6	女	32	167	53	速(0.32)	
7	男	27	182	75	速(0.22)	
8	女	30	176	67	速(0.70)	
9	男	24	178	65	速(0.73)	
10	女	30	160	56	速(0.85)	
11	男	40	178	71	速(0.71)	
12	女	35	168	58	速(0.23)	
13	男	34	182	60	速(0.33)	
14	女	37	169	65	速(0.66)	
男 7人					速 8人	
女 7人					速 6人	
男子平均			32.0	180.7	70.9	
女子平均			32.4	166.7	58.8	
総平均			32.2	173.7	64.7	

第1表-5人の回腸造瘻患者の経腸データ

番号	性別	年齢	身長(cm)	体重(kg)	小腸通過時間(時間)	アセチレーター表現型
1	女	47	166	70	4 1/4	速(0.33)
2	女	47	169	60	2 3/4	速(0.24)
3	男	19	182	83	5 1/2	速(0.27)
4	男	23	190	81	4 1/2	速(0.33)
5	男	23	178	80	4 3/4	速(0.81)
6	女	21	167	57	3 1/2	速(0.26)
N=5人						
男3人 女2人						
女子平均			22.7	167	3 1/2	
男子平均			21.7	183	5	
総平均			22.2	175	4 1/4	

結果

回腸造瘻患者

個々の患者からの回腸瘻孔流出物中の5-ASA及び5-AcASAの排泄排出速度が第1図に示されている。第2図には、回腸瘻孔流出物中の遊離の5-ASA、遊離の5-AcASA及び放出持続錠剤中に未だ保持された5-ASAの比率を、第1図に示す値の平均値に基づいて表わされている。これらの図から、最初の2時間は回腸瘻孔流出物に5-ASAも5-AcASAも検出されないことがわかる。2時間経過後、遊離の5-ASA及び5-AcASAが流出物中に検出され、これらは錠剤服用後8時間まで一定速度で排出される。この時まで回腸瘻孔袋に錠剤投与量の58多が回収された。この58多のうちわけは、遊離5-ASA、遊離5-AcASA、及び錠剤中に保持された5-ASAがそれぞれ等しく、3分の1ずつである。患者のうち3人は、回収時間を投与後4.8時間まで延長した(第1図)。このうちの1人では、さらに20多の5-ASAが検出され、1/3以上の5-ASAがこの患者では錠剤中に保持されていることが示された。

試験中に測定された血漿中の濃度が第3図(個々の患者についての値)及び第4図(平均値。棒は標準範囲を示す。)に示されている。5-ASAを服用する前は、6人とも血漿中の濃度は0であった。服用30分

合と同様に、血漿中の5-AcASAの濃度が上がり、平均で最大1.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで上がった。その後濃度が下がり、2回目の投与後また上がり、2回目の投与の3時間後に先よりも少し高い最大値1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を記録した(第5図)。第2日から第5日の間では、第6図に示すように平均値が徐々に上がり、最大約1.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。1.7~2.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の95多信頼平均であるこの濃度は第6日においても維持され、このことは定常状態濃度に達したことを示している。第6日における14人の血漿中の5-AcASA濃度は1.20~2.83 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲にあった。

排泄された尿中に遊離の5-ASAは検出されなかった。第6日、すなわち定常状態において、24時間の間に排泄された尿中には平均で737 μg (5-ASAに換算)の5-AcASAが排泄された。この24時間の排泄量は447ないし1304 μg の範囲であった。5-AcASAの平均値の95多信頼限界は、24時間当たり587~887 μg であった。

第2日から試験終了まで朝に大便をとって定性的に分析したところ、5-ASA及び5-AcASAが存在していることが示された。第6日、すなわち定常状態において定量分析を行なったところ、24時間当たり平均で514 μg の遊離の5-ASA及び5-AcASAが大便中に排泄された。その範囲は84~877 μg であり、平

後、痕跡量の5-AcASAが検出された。5-AcASAの最大濃度は、5-ASA投与後2ないし5時間に現われ、その値は0.5ないし1.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

回収された尿中には、1人の患者を除き5-ASAは検出されなかった。その1人の患者の尿中には1.4 μg の5-ASAが含まれていた。5-ASAの投与後8時間の間に、平均で60 μg 、42~82 μg の範囲の5-AcASAが検出された。これは、投与量の8~16多、平均で12多に相当する。

投与後何らの徴候も見られなかったこと、及び血液や尿の生化学的検査の結果が対照のそれと変わらないうことから、服用されたこの薬剤は、好ましくない徴候を引き起こしたり、毒性を有していたりはしないことがわかる。

健康なボランティア

14人のボランティアが、それぞれ1回当たり2錠の放出持続錠剤(ペンタサ(登録商標))(5-ASA 500 μg)を6日間に渡って服用した。回腸造瘻患者の場合と同様に、5-ASAを投与する前の、第1日の朝には5-ASAも5-AcASAも検出されなかった。また、試験中全体を通じて、血漿中又は尿中からは、5-AcASAのみが検出された。示された値は14人の平均±2 SEM(信頼限界95多)を決す。第1日に500 μg の5-ASAを投与すると、回腸造瘻患者の場

均値の95多信頼限界は24時間当たり378~660 μg であった。

このように、定常状態にある第6日の平均回収率(毎日合計1500 μg の5-ASAが投与される)は83多であった。

さらに、大便中の錠剤体の量を求めようと試みた。しかしながら、この分析は大便回収から24時間経つまで行なわなかったため、この間に錠剤体のうちのいくつかはその5-ASAを放出していると思われる。従って、この放出された5-ASA及び放出されていない5-ASAの合計は平均で5~10多である。重要なことは、健康なボランティアではなく患者の場合には、5-ASAは結腸内で利用可能であったということである。

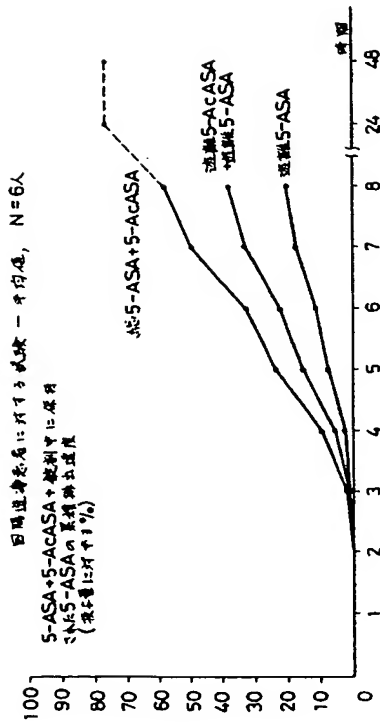
試験において、アセチレーター表現型の相違(アセチレーター速及び遅)に依じた意義ある差異はみられなかった。このことは、アセチル化が肝臓だけではなく、組織でも起こっていることを示している。

対照要素の分析、すなわち症状、徴候や、尿沈渣の生化学的分析の結果、好ましくない副作用を示すものはなかった。ボランティアにおける試験では、試験終了後1ないし2週間の間隔でこれらの検査を繰り返した。

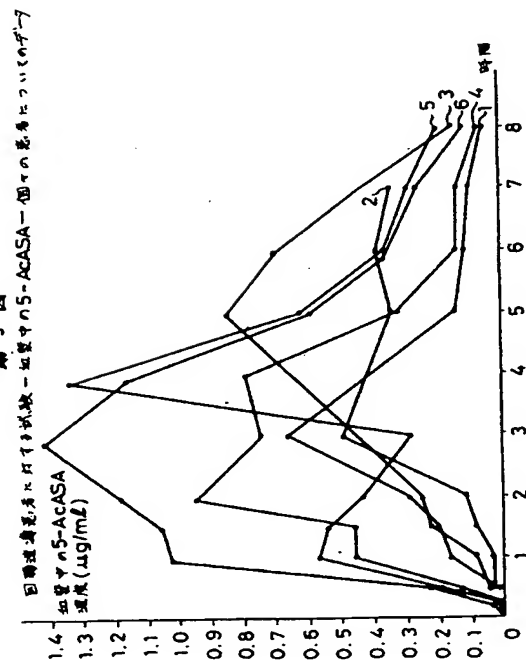
結論的に言くと、上述の試験によって、放出持続

5-ASA(ペンタサ(登録商標))は、大腸潰瘍及び
クローン病の治療にとって、疾患が小腸にある場合も
含めて、好ましいということを示していると思われる。

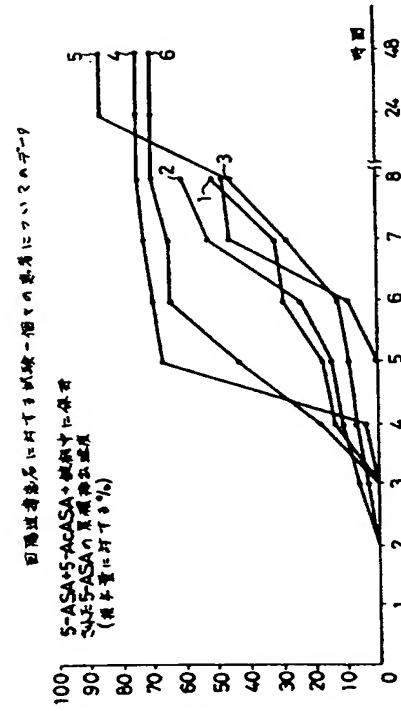
第2図



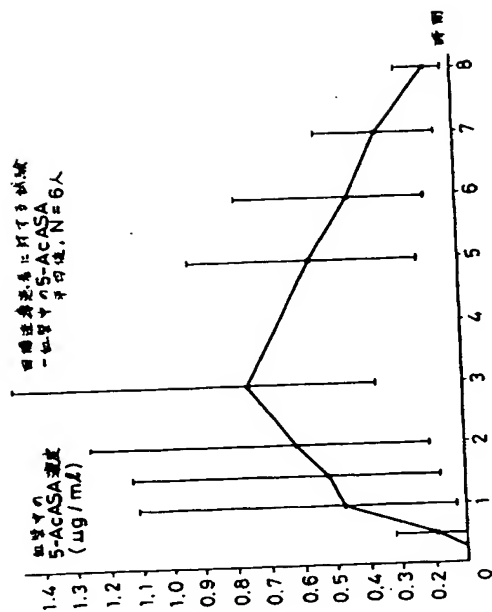
第3図



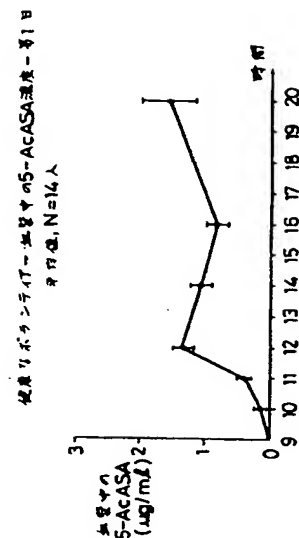
第1図



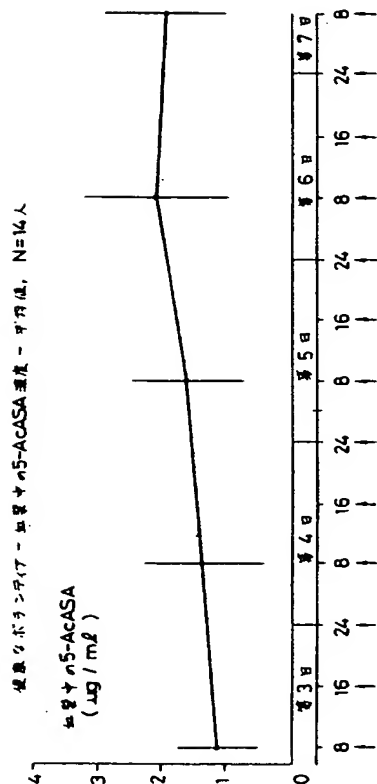
第4図



第5図



第6図



手続補正書

昭和57年/月/2日

特許庁長官 島田 春樹 殿

1. 事件の表示

PCT/DK81/00027

2. 発明の名称

経口投与による潰瘍性大腸炎及びクローン病
治療のための薬剤組成物及び方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 ファーマセウティスク・ラボラトリウム・
フエリング エー/エス

4. 代理人

住所 東京都港区虎ノ門1丁目26番5号 第17森ビル
〒105 電話 03 (502) 3181 (大代表)

氏名 (5847) 弁護士 鈴江 武彦

5. 補正命令の日付

昭和56年12月15日

6. 補正の対象

第184条の5第1項の規定による書面(特許出願人の住所)、
願書(口頭)、明細書及び請求の範囲(序言したもの)、
代理権を証するもの及び法人証明書(英文)

7. 補正の内容

別紙の通り



国際調査報告

International Application No. PCT/JP81/00027

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If second classification symbols apply, indicate all.) According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC: A 61 K 51/60, C 07 C 101/74		
2. FIELD SEARCHED Minimum Documentation Searched:		
Classification System	Classification Symbols	
IPC 3	A 61 K 31/235, 31/24, 31/60, 9/00, 9/20, 9/22, 9/36, 9/40, C 07 C 101/74	
IPC 1	A 61 K 27/00, 9/04, 3/00 .../...	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Field Searched:		
SE, NO, DK, FI classes as above		
3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (1)		
Category	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant paragraph(s)	Relevant to Claim No. (2)
X	GB, A, 342 965 published 1950, January 30, W Danilewski.	1-3
X	GB, A, 722 795 published 1955, February 2, see inter alia page 1, lines 10-15 and Example 3, Rheinpreussen Aktiengesell- schaft Puer Bergbau und Chemie.	1
X	GB, A, 2 021 409 published 1979, December 5; see inter alia page 1, lines 119-127, page 3, lines 54-59 and page 4, lines 1-15, Pisons Limited.	1-10
X	DE, A, 2 712 934 published 1978, October 5, see inter alia page 15 and Example 13, Hundipharma AG.	1, 5
A	FR, A, 2 267 088 published 1975, November 7, see Example 17, Auburn Research Foundation.	1
---/---		
<p>(1) Special categories of cited documents: (2)</p> <p>"A" document defining the general state of the art "B" prior document but published on or after the international filing date "C" document cited for special reason other than those referred to in the other categories "D" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other event</p> <p>(2) Document in form of entry to the International Bibliography (B) or in other form (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100) (101) (102) (103) (104) (105) (106) (107) (108) (109) (110) (111) (112) (113) (114) (115) (116) (117) (118) (119) (120) (121) (122) (123) (124) (125) (126) (127) (128) (129) (130) (131) (132) (133) (134) (135) (136) (137) (138) (139) (140) (141) (142) (143) (144) (145) (146) (147) (148) (149) (150) (151) (152) (153) (154) (155) (156) (157) (158) (159) (160) (161) (162) (163) (164) (165) (166) (167) (168) (169) (170) (171) (172) (173) (174) (175) (176) (177) (178) (179) (180) (181) (182) (183) (184) (185) (186) (187) (188) (189) (190) (191) (192) (193) (194) (195) (196) (197) (198) (199) (200) (201) (202) (203) (204) (205) (206) (207) (208) (209) (210) (211) (212) (213) (214) (215) (216) (217) (218) (219) (220) (221) (222) (223) (224) (225) (226) (227) (228) (229) (230) (231) (232) (233) (234) (235) (236) (237) (238) (239) (240) (241) (242) (243) (244) (245) (246) (247) (248) (249) (250) (251) (252) (253) (254) (255) (256) (257) (258) (259) (260) (261) (262) (263) (264) (265) (266) (267) (268) (269) (270) (271) (272) (273) (274) (275) (276) (277) (278) (279) (280) (281) (282) (283) (284) (285) (286) (287) (288) (289) (290) (291) (292) (293) (294) (295) (296) (297) (298) (299) (300) (301) (302) (303) (304) (305) (306) (307) (308) (309) (310) (311) (312) (313) (314) (315) (316) (317) (318) (319) (320) (321) (322) (323) (324) (325) (326) (327) (328) (329) (330) (331) (332) (333) (334) (335) (336) (337) (338) (339) (340) (341) (342) (343) (344) (345) (346) (347) (348) (349) (350) (351) (352) (353) (354) (355) (356) (357) (358) (359) (360) (361) (362) (363) (364) (365) (366) (367) (368) (369) (370) (371) (372) (373) (374) (375) (376) (377) (378) (379) (380) (381) (382) (383) (384) (385) (386) (387) (388) (389) (390) (391) (392) (393) (394) (395) (396) (397) (398) (399) (400) (401) (402) (403) (404) (405) (406) (407) (408) (409) (410) (411) (412) (413) (414) (415) (416) (417) (418) (419) (420) (421) (422) (423) (424) (425) (426) (427) (428) (429) (430) (431) (432) (433) (434) (435) (436) (437) (438) (439) (440) (441) (442) (443) (444) (445) (446) (447) (448) (449) (450) (451) (452) (453) (454) (455) (456) (457) (458) (459) (460) (461) (462) (463) (464) (465) (466) (467) (468) (469) (470) (471) (472) (473) (474) (475) (476) (477) (478) (479) (480) (481) (482) (483) (484) (485) (486) (487) (488) (489) (490) (491) (492) (493) (494) (495) (496) (497) (498) (499) (500) (501) (502) (503) (504) (505) (506) (507) (508) (509) (510) (511) (512) (513) (514) (515) (516) (517) (518) (519) (520) (521) (522) (523) (524) (525) (526) (527) (528) (529) (530) (531) (532) (533) (534) (535) (536) (537) (538) (539) (540) (541) (542) (543) (544) (545) (546) (547) (548) (549) (550) (551) (552) (553) (554) (555) (556) (557) (558) (559) (560) (561) (562) (563) (564) (565) (566) (567) (568) (569) (570) (571) (572) (573) (574) (575) (576) (577) (578) (579) (580) (581) (582) (583) (584) (585) (586) (587) (588) (589) (590) (591) (592) (593) (594) (595) (596) (597) (598) (599) (600) (601) (602) (603) (604) (605) (606) (607) (608) (609) (610) (611) (612) (613) (614) (615) (616) (617) (618) (619) (620) (621) (622) (623) (624) (625) (626) (627) (628) (629) (630) (631) (632) (633) (634) (635) (636) (637) (638) (639) (640) (641) (642) (643) (644) (645) (646) (647) (648) (649) (650) (651) (652) (653) (654) (655) (656) (657) (658) (659) (660) (661) (662) (663) (664) (665) (666) (667) (668) (669) (670) (671) (672) (673) (674) (675) (676) (677) (678) (679) (680) (681) (682) (683) (684) (685) (686) (687) (688) (689) (690) (691) (692) (693) (694) (695) (696) (697) (698) (699) (700) (701) (702) (703) (704) (705) (706) (707) (708) (709) (710) (711) (712) (713) (714) (715) (716) (717) (718) (719) (720) (721) (722) (723) (724) (725) (726) (727) (728) (729) (730) (731) (732) (733) (734) (735) (736) (737) (738) (739) (740) (741) (742) (743) (744) (745) (746) (747) (748) (749) (750) (751) (752) (753) (754) (755) (756) (757) (758) (759) (760) (761) (762) (763) (764) (765) (766) (767) (768) (769) (770) (771) (772) (773) (774) (775) (776) (777) (778) (779) (780) (781) (782) (783) (784) (785) (786) (787) (788) (789) (790) (791) (792) (793) (794) (795) (796) (797) (798) (799) (800) (801) (802) (803) (804) (805) (806) (807) (808) (809) (810) (811) (812) (813) (814) (815) (816) (817) (818) (819) (820) (821) (822) (823) (824) (825) (826) (827) (828) (829) (830) (831) (832) (833) (834) (835) (836) (837) (838) (839) (840) (841) (842) (843) (844) (845) (846) (847) (848) (849) (850) (851) (852) (853) (854) (855) (856) (857) (858) (859) (860) (861) (862) (863) (864) (865) (866) (867) (868) (869) (870) (871) (872) (873) (874) (875) (876) (877) (878) (879) (880) (881) (882) (883) (884) (885) (886) (887) (888) (889) (890) (891) (892) (893) (894) (895) (896) (897) (898) (899) (900) (901) (902) (903) (904) (905) (906) (907) (908) (909) (910) (911) (912) (913) (914) (915) (916) (917) (918) (919) (920) (921) (922) (923) (924) (925) (926) (927) (928) (929) (930) (931) (932) (933) (934) (935) (936) (937) (938) (939) (940) (941) (942) (943) (944) (945) (946) (947) (948) (949) (950) (951) (952) (953) (954) (955) (956) (957) (958) (959) (960) (961) (962) (963) (964) (965) (966) (967) (968) (969) (970) (971) (972) (973) (974) (975) (976) (977) (978) (979) (980) (981) (982) (983) (984) (985) (986) (987) (988) (989) (990) (991) (992) (993) (994) (995) (996) (997) (998) (999) (1000) (1001) (1002) (1003) (1004) (1005) (1006) (1007) (1008) (1009) (1010) (1011) (1012) (1013) (1014) (1015) (1016) (1017) (1018) (1019) (1020) (1021) (1022) (1023) (1024) (1025) (1026) (1027) (1028) (1029) (1030) (1031) (1032) (1033) (1034) (1035) (1036) (1037) (1038) (1039) (1040) (1041) (1042) (1043) (1044) (1045) (1046) (1047) (1048) (1049) (1050) (1051) (1052) (1053) (1054) (1055) (1056) (1057) (1058) (1059) (1060) (1061) (1062) (1063) (1064) (1065) (1066) (1067) (1068) (1069) (1070) (1071) (1072) (1073) (1074) (1075) (1076) (1077) (1078) (1079) (1080) (1081) (1082) (1083) (1084) (1085) (1086) (1087) (1088) (1089) (1090) (1091) (1092) (1093) (1094) (1095) (1096) (1097) (1098) (1099) (1100) (1101) (1102) (1103) (1104) (1105) (1106) (1107) (1108) (1109) (1110) (1111) (1112) (1113) (1114) (1115) (1116) (1117) (1118) (1119) (1120) (1121) (1122) (1123) (1124) (1125) (1126) (1127) (1128) (1129) (1130) (1131) (1132) (1133) (1134) (1135) (1136) (1137) (1138) (1139) (1140) (1141) (1142) (1143) (1144) (1145) (1146) (1147) (1148) (1149) (1150) (1151) (1152) (1153) (1154) (1155) (1156) (1157) (1158) (1159) (1160) (1161) (1162) (1163) (1164) (1165) (1166) (1167) (1168) (1169) (1170) (1171) (1172) (1173) (1174) (1175) (1176) (1177) (1178) (1179) (1180) (1181) (1182) (1183) (1184) (1185) (1186) (1187) (1188) (1189) (1190) (1191) (1192) (1193) (1194) (1195) (1196) (1197) (1198) (1199) (1200) (1201) (1202) (1203) (1204) (1205) (1206) (1207) (1208) (1209) (1210) (1211) (1212) (1213) (1214) (1215) (1216) (1217) (1218) (1219) (1220) (1221) (1222) (1223) (1224) (1225) (1226) (1227) (1228) (1229) (1230) (1231) (1232) (1233) (1234) (1235) (1236) (1237) (1238) (1239) (1240) (1241) (1242) (1243) (1244) (1245) (1246) (1247) (1248) (1249) (1250) (1251) (1252) (1253) (1254) (1255) (1256) (1257) (1258) (1259) (1260) (1261) (1262) (1263) (1264) (1265) (1266) (1267) (1268) (1269) (1270) (1271) (1272) (1273) (1274) (1275) (1276) (1277) (1278) (1279) (1280) (1281) (1282) (1283) (1284) (1285) (1286) (1287) (1288) (1289) (1290) (1291) (1292) (1293) (1294) (1295) (1296) (1297) (1298) (1299) (1300) (1301) (1302) (1303) (1304) (1305) (1306) (1307) (1308) (1309) (1310) (1311) (1312) (1313) (1314) (1315) (1316) (1317) (1318) (1319) (1320) (1321) (1322) (1323) (1324) (1325) (1326) (1327) (1328) (1329) (1330) (1331) (1332) (1333) (1334) (1335) (1336) (1337) (1338) (1339) (1340) (1341) (1342) (1343) (1344) (1345) (1346) (1347) (1348) (1349) (1350) (1351) (1352) (1353) (1354) (1355) (1356) (1357) (1358) (1359) (1360) (1361) (1362) (1363) (1364) (1365) (1366) (1367) (1368) (1369) (1370) (1371) (1372) (1373) (1374) (1375) (1376) (1377) (1378) (1379) (1380) (1381) (1382) (1383) (1384) (1385) (1386) (1387) (1388) (1389) (1390) (1391) (1392) (1393) (1394) (1395) (1396) (1397) (1398) (1399) (1400) (1401) (1402) (1403) (1404) (1405) (1406) (1407) (1408) (1409) (1410) (1411) (1412) (1413) (1414) (1415) (1416) (1417) (1418) (1419) (1420) (1421) (1422) (1423) (1424) (1425) (1426) (1427) (1428) (1429) (1430) (1431) (1432) (1433) (1434) (1435) (1436) (1437) (1438) (1439) (1440) (1441) (1442) (1443) (1444) (1445) (1446) (1447) (1448) (1449) (1450) (1451) (1452) (1453) (1454) (1455) (1456) (1457) (1458) (1459) (1460) (1461) (1462) (1463) (1464) (1465) (1466) (1467) (1468) (1469) (1470) (1471) (1472) (1473) (1474) (1475) (1476) (1477) (1478) (1479) (1480) (1481) (1482) (1483) (1484) (1485) (1486) (1487) (1488) (1489) (1490) (1491) (1492) (1493) (1494) (1495) (1496) (1497) (1498) (1499) (1500) (1501) (1502) (1503) (1504) (1505) (1506) (1507) (1508) (1509) (1510) (1511) (1512) (1513) (1514) (1515) (1516) (1517) (1518) (1519) (1520) (1521) (1522) (1523) (1524) (1525) (1526) (1527) (1528) (1529) (1530) (1531) (1532) (1533) (1534) (1535) (1536) (1537) (1538) (1539) (1540) (1541) (1542) (1543) (1544) (1545) (1546) (1547) (1548) (1549) (1550) (1551) (1552) (1553) (1554) (1555) (1556) (1557) (1558) (1559) (1560) (1561) (1562) (1563) (1564) (1565) (1566) (1567) (1568) (1569) (1570) (1571) (1572) (1573) (1574) (1575) (1576) (1577) (1578) (1579) (1580) (1581) (1582) (1583) (1584) (1585) (1586) (1587) (1588) (1589) (1590) (1591) (1592) (1593) (1594) (1595) (1596) (1597) (1598) (1599) (1600) (1601) (1602) (1603) (1604) (1605) (1606) (1607) (1608) (1609) (1610) (1611) (1612) (1613) (1614) (1615) (1616) (1617) (1618) (1619) (1620) (1621) (1622) (1623) (1624) (1625) (1626) (1627) (1628) (1629) (1630) (1631) (1632) (1633) (1634) (1635) (1636) (1637) (1638) (1639) (1640) (1641) (1642) (1643) (1644) (1645) (1646) (1647) (1648) (1649) (1650) (1651) (1652) (1653) (1654) (1655) (1656) (1657) (1658) (1659) (1660) (1661) (1662) (1663) (1664) (1665) (1666) (1667) (1668) (1669) (1670) (1671) (1672) (1673) (1674) (1675) (1676) (1677) (1678) (1679) (1680) (1681) (1682) (1683) (1684) (1685) (1686) (1687) (1688) (1689) (1690) (1691) (1692) (1693) (1694) (1695) (1696) (1697) (1698) (1699) (1700) (1701) (1702) (1703) (1704) (1705) (1706) (1707) (1708) (1709) (1710) (1711) (1712) (1713) (1714) (1715) (1716) (1717) (1718) (1719) (1720) (1721) (1722) (1723) (1724) (1725) (1726) (1727) (1728) (1729) (1730) (1731) (1732) (1733) (1734) (1735) (1736) (1737) (1738) (1739) (1740) (1741) (1742) (1743) (1744) (1745) (1746) (1747) (1748) (1749) (1750) (1751) (1752) (1753) (1754) (1755) (1756) (1757) (1758) (1759) (1760) (1761) (1762) (1763) (1764) (1765) (1766) (1767) (1768) (1769) (1770) (1771) (1772) (1773) (1774) (1775) (1776) (1777) (1778) (1779) (1780) (1781) (1782) (1783) (1784) (1785) (1786) (1787) (1788) (1789) (1790) (1791) (1792) (1793) (1794) (1795) (1796) (1797) (1798) (1799) (1800) (1801) (1802) (1803) (1804) (1805) (1806) (1807) (1808) (1809) (1810) (1811) (1812) (1813) (1814) (1815) (1816) (1817) (1818) (1819) (1820) (1821) (1822) (1823) (1824) (1825) (1826) (1827) (1828) (1829) (1830) (1831) (1832) (1833) (1834) (1835) (1836) (1837) (1838) (1839) (1840) (1841) (1842) (1843) (1844) (1845) (1846) (1847) (1848) (1849) (1850) (1851) (1852) (1853) (1854) (1855) (1856) (1857) (1858) (1859) (1860) (1861) (1862) (1863) (1864) (1865) (1866) (1867) (1868) (1869) (1870) (1871) (1872) (1873) (1874) (1875) (1876) (1877) (1878) (1879) (1880) (1881) (1882) (1883) (1884) (1885) (1886) (1887) (1888) (1889) (1890) (1891) (1892) (1893) (1894) (1895) (1896) (1897) (1898) (1899) (1900) (1901) (1902) (1903) (1904) (1905) (1906) (1907) (1908) (1909) (1910) (1911) (1912) (1913) (1914) (1915) (1916) (1917) (1918) (1919) (1920) (1921) (1922) (1923) (1924) (1925) (1926) (1927) (1928) (1929) (1930) (1931) (1932) (1933) (1934) (1935) (1936) (1937) (1938) (1939) (1940) (1941) (1942) (1943) (1944) (1945) (1946) (1947) (1948) (1949) (1950) (1951) (1952) (1953) (1954) (1955) (1956) (1957) (1958) (1959) (1960) (1961) (1962) (1963) (1964) (1965) (1966) (1967) (1968) (1969) (1970) (1971) (1972) (1973) (1974) (1975) (1976) (1977) (1978) (1979) (1980) (1981) (1982) (1983) (1984) (1985) (1986) (1987) (1988) (1989) (1990) (1991) (1992) (1993) (1994) (1995) (1996) (1997) (1998) (1999) (2000) (2001) (2002) (2003) (2004) (2005) (2006) (2007) (2008) (2009) (2010) (2011) (2012) (2013) (2014) (2015) (2016) (2017) (2018) (2019) (2020) (2021) (2022) (2023) (2024) (2025) (2026) (2027) (2028) (2029) (2030) (2031) (2032) (2033) (2034) (2035) (2036) (2037) (2038) (2039) (2040) (2041) (2042) (2043) (2044) (2045) (2046) (2047) (2048) (2049) (2050) (2051) (2052) (2053) (2054) (2055) (2056) (2057) (2058) (2</p>		